

小脑异常发育与孤独症谱系障碍的关系

涂海霞¹² 翁旭初³ 徐波^{12*}

(¹华东师范大学体育与健康学院, 上海, 200241) (²华东师范大学青少年健康评价与运动干预教育部重点实验室, 上海, 200241) (³华南师范大学脑科学与康复医学研究院, 广州, 510898)

收稿日期: 2024-07-06

*国家自然科学基金项目 (No.31571225) 资助

通讯作者: 徐波, E-mail: bxu@tyxx.ecnu.edu.cn

摘要 尽管小脑体积只占人脑总量的 10%，但包含超半数的神经元。此前，小脑一直被认为是主要控制肢体的运动协调，但近年来越来越多的证据表明小脑与学习、注意、语言等高级认知功能密切相关，参与多种非运动功能的调节。与此同时，小脑异常发育与多种神经发育疾病密切相关，其中包括孤独症谱系障碍（Autism spectrum disorder, ASD），或称自闭症、孤独症，是一类典型的神经发育疾病，以社交障碍、重复刻板行为和语言障碍为主要特征，并常伴有感觉异常。临床研究发现，ASD 患者通常伴有小脑结构与功能的改变。有意思的是，在 ASD 动物模型中也发现与人类似的小脑异常表型。重要的是，特异敲除小脑神经元中 ASD 易感基因可导致模式动物表现出典型的孤独症样行为，提示小脑异常发育是导致 ASD 的关键病理机制之一。将从临床及基础研究两个方面简要概括小脑与 ASD 的关系，为 ASD 的诊断和治疗提供了新的视角。

关键词 孤独症，小脑，结构功能，模式动物

1 引言

孤独症谱系障碍（Autism Spectrum Disorder, ASD）是一种神经系统发育异常的疾病，其核心临床特征包括社交障碍、重复刻板行为、语言障碍以及感觉异常(Hirota & King, 2023)。全球范围内，ASD 的发病率呈逐年上升趋势，影响全球 1%以上人口(Bouzy et al., 2023)。研究者普遍认为，儿童 ASD 的发病率男性高于女性(Alaerts et al., 2016; 胡格格 等, 2022)。ASD 的确切原因尚不完全清楚，研究表明遗传和环境因素在其发展中起着关键作用(Cheroni et al., 2020)。尽管如此，临床上有效的诊断和治疗策略仍然不足，给患者家庭和社会带来了巨大的负担。因此，深入研究 ASD 的病理机制具有重要的临床和现实意义。

小脑在传统观念中主要被视为协调自主运动、步态和姿势等功能的中枢神经系统(Carey, 2024)。然而，越来越多的研究证据表明，小脑也参与调节多种高级认知功能，包括认知、注意力、记忆、语言交流、情绪调节以及执行能力等(Prati et al., 2024)。因此，有研究者认为，小脑可能是与 ASD 发生发展密切相关的病理脑区之一(Stoodley et al., 2017)。初步的临床和动物模型研究显示，ASD 患者和小鼠模型中存在运动协调和学习困难的表现，进一步支持了小脑在 ASD 病理中的作用(武文佼, 张鹏, 2016)。本文将简要综述小脑异常发育与 ASD 的相关研究进展，并展望了未来研究的方向。

2 小脑的基本结构及其与大脑的连接

小脑位于脑干后部，由两个半球组成，左右对称。它主要由表面的灰质和内部的白质组成。小脑核位于小脑灰质的中央，包括顶核、球状核、栓状核和齿状核。小脑皮质分为三层，包括分子层(Molecular layer, ML)、浦肯野细胞层(Purkinje cell layer, PCL)以及颗粒细胞层(Granule layer, GCL)。皮层中含有多种神经元，包括星状细胞(Stellate SC)、篮状细胞(Basket cells, BC)、浦肯野细胞(Purkinje cell, PC)、高尔基氏细胞(Golgi cells, GoC)和颗粒细胞(Granule cells, GrC)等(Farini et al., 2021)。主要输入途径是苔藓纤维(Mossy Fiber, MF)和攀缘纤维(Climbing Fiber, CF)。颗粒细胞的轴突向上伸至分子层，在分子层呈 T 字形分成两支，以相反的方向沿着叶片的长轴走行，被称为平行纤维(Parallel fiber, PF) (Pijpers et al., 2006)。在小脑皮层形成的过程中，特定部位的颗粒细胞增殖速度加快，沿着浦肯野神经元的轴突向内牵引，小脑皮层在该部位形成向内的凹陷。随着小脑皮层向外的发育，逐渐形成了小脑叶片状结构。

小脑与大脑通过多条神经通路连接，包括小脑脑干通路、小脑核团与大脑皮层的神经纤维束连接，以及小脑通过脑干传输信息到大脑皮层并接收返回信息的双向通路(Sokolov et al., 2014)。这些连接不仅涉及运动控制，还对认知、情绪和其他高级神经功能的调节至关重要，使小脑成为整体神经系统高效运作的关键组成部分(王多浩 等，2020)。ASD 患者的大脑显示出非典型的功能连接模式，特别是远距离连接降低和局部连接增强(张芬 等，2015)。同时，大脑与小脑之间的连接也呈现异常。

3 ASD 个体小脑异常及运动障碍

ASD 个体的小脑结构异常通常涉及小脑体积异常、小脑蚓部缺失，以及浦肯野神经元数量减少和神经元大小变化(Courchesne et al., 2004)。尽管通常认为 ASD 个体的小脑体积普遍较小，但 Piven 及其同事却发现部分 ASD 个体的小脑体积增大，这表明 ASD 个体的小脑体积异常并非普遍存在选择性缩小的情况(Piven et al., 1997)。磁共振成像技术(MRI)自 20 世纪 80 年代以来被广泛用于分析 ASD 个体的脑部结构。ASD 个体的 MRI 影像显示小脑的多个区域，特别是小叶 VI 和 VII，面积普遍较小。这种小脑区域的减小通常被认为是先天发育不全的结果，而不是后天的萎缩或恶化。因此，这种局部的发育异常可以被视为一个时间标记，用来识别在 ASD 中影响大脑发育的具体事件或过程(Courchesne et al., 1988; Hodgdon et al., 2024)。在 ASD 个体中，小脑结构异常可能直接影响运动和认知功能，因为小脑与脑干、下丘脑和丘脑之间存在重要连接，这些连接的异常可能间接影响涉及运动、认

知和感觉的小脑-大脑环路系统的正常发育(Strick et al., 2009)。小脑与大脑功能连接的异常对 ASD 个体的核心症状,如社交和沟通障碍以及重复和刻板行为,具有重要作用,这提示异常的小脑-大脑功能连接可能是导致 ASD 认知和感觉障碍的潜在神经机制之一(Zhang et al., 2022)。小脑异常可能破坏 ASD 个体特定的小脑-脑环路结构和功能优化。在 ASD 患者中,小脑与大脑之间的连接异常表现为连接不足或过度连接,可能导致信息传递受限或处理混乱,进而影响认知、社交和感知功能(van der Heijden et al., 2021)。具体来说,小脑与感觉运动皮层之间的连接强度增加,而与认知功能相关的大脑皮层区域之间的连接强度减少(Noonan et al., 2009; Khan et al., 2015)。这种异常的连接通常是由于小脑发育障碍引起的,可能会导致 ASD 的神经发育障碍。

ASD 的主要特征之一是重复刻板行为,例如反复拍手、跺脚、舔舌头和旋转物体等。与 ASD 相似,小脑蚓部缺失、小脑体积减少以及小脑发育不全的个体也常出现类似的刻板重复行为(Hampson & Blatt, 2015)。小脑病变个体通常表现出运动协调障碍,如共济失调和辨距不良(Flament & Hore, 1986)。在 ASD 个体中同样观察到与小脑病变个体类似的运动协调障碍。ASD 个体的运动障碍表现为运动发育的延迟和缺陷,包括粗大和精细运动方面的延迟,在运动学习、平衡协调和步态方面也存在缺陷(Thomas et al., 2022)。高达 80% 的 ASD 儿童显示出运动协调障碍,这与 ASD 的严重程度和智商水平高度相关(Rudolph et al., 2023)。研究指出,ASD 儿童常难以进行熟练的动作,这可能与基本运动技能的需求、运动表征知识,以及将这些表征转化为运动计划相关联。这些现象表明,ASD 个体的思维障碍可能与空间表征的形成受损、表征的转码和执行相关。这可能与跨顶叶、前运动和运动环路的异常分布及其连接异常有关(Dowell et al., 2009)。ASD 的这些运动障碍可能直接或间接与小脑异常相关,尽管相关机制尚不完全清楚。

4 小脑病变者的 ASD 样症状

Schmahmann 等人指出,小脑损伤可能导致小脑认知情感综合征(cerebellar cognitive affective syndrome, CCAS),其特征包括执行功能、语言处理、空间认知和情感调节的缺陷,这些特征与 ASD 的核心症状有重叠(Schmahmann & Sherman, 1998; Casartelli et al., 2018)。小脑异常,如先天性小脑畸形、小脑肿瘤、Joubert's 综合征、小脑发育迟缓和小脑萎缩等,增加了儿童神经发育障碍的风险,并可能导致类似 ASD 的行为表现(Bolduc et al., 2012)。先天性小脑畸形患儿中普遍存在的神经发育延迟和 ASD 谱系障碍,有学者在对一定样本量的先

天性小脑畸形患者进行统计分析后发现, 这些患者中 ASD 的发生率为 12%(Pinchevsky et al., 2019)。此外, 约 25% 的 Joubert's 综合征患儿被诊断为 ASD, 其中小脑蚓部发育不全是一个显著特征(Geschwind & Levitt, 2007)。后颅窝综合征患儿的小脑纤维损伤同样与 ASD 样行为的发生率升高密切相关(Catsman-Berrevoets & Aarsen, 2010)。小脑萎缩是 ASD 个体中最常见的神经异常, 早期的小脑萎缩与增加的 ASD 发病率和风险密切相关, 尤其是在早产儿中普遍存在。随着医疗技术的进步, 早产儿的生存率逐年提升, 这进一步增加了其罹患 ASD 的风险(Rout & Dhossche, 2008)。因此, 深入研究小脑异常发育与 ASD 的关联显得尤为重要。

5 小脑异常发育与 ASD 的小鼠模型

尽管临床影像学研究提示小脑异常发育与 ASD 存在紧密的相关性, 但目前的研究仍缺乏直接的因果关系证据。利用模式生物可以更直接地探索因果联系, 并在基因分子和细胞环路层面初步解析其机制。实际上, 在啮齿类动物的 ASD 模型中观察到小脑多种异常的改变, 包括小脑形态的改变、小叶数量增多(Yang et al., 2015)、浦肯野细胞丢失(Sudarov & Joyner, 2007)、颗粒神经元异常增殖(Wefers et al., 2017)以及突触连接异常(Lai et al., 2021)等。此外, 特异地影响小鼠小脑神经发育可以导致类似 ASD 的表型, 这提示小脑发育异常可能是引发 ASD 的关键因素之一。

5.1 小鼠 ASD 模型存在小脑形态与功能的改变

丙戊酸(VPA)是一种广泛用于治疗癫痫和惊厥的药物, 对成年人耐受性好且安全性高。然而, 有研究表明, VPA 具有强致畸性作用, 可能导致轻度的神经发育障碍甚至先天性畸形(Chen & Xu et al., 2024)。特别是, 产前暴露于 VPA 已被发现可增加儿童患 ASD 的风险(Gholipour et al., 2024)。因此, VPA 产前暴露已成为一种常见的非转基因 ASD 动物模型, 在斑马鱼和啮齿类动物中得到广泛应用。针对大鼠的研究表明, VPA 暴露后, 小脑蚓部和半球中浦肯野细胞数量显著减少, 同时部分研究发现 VPA 暴露后大鼠小脑深部核团核面积缩小、核长度减短、核细胞数目增多(Wang et al., 2018)。此外, VPA 暴露还导致大鼠小脑中小胶质细胞密度的改变, 小胶质细胞作为大脑中的免疫细胞, 通常对损伤和病理发展起反应(Gifford et al., 2022)。

母体免疫激活(MIA)的动物模型越来越被用于研究免疫介导的神经发育障碍性疾病, 如 ASD 谱系障碍。最近的研究显示, 母亲孕期感染与子代 ASD 发病存在一定关联性(Tartaglione et al., 2022)。实验中使用 Poly(I)处理孕鼠模拟母体免疫激活, 观察到其子代表现

出社交行为减少和重复刻板行为增加等 ASD 样行为。进一步的研究揭示, Poly(I)处理孕鼠导致子代小鼠出现小脑浦肯野细胞缺失和颗粒细胞迁移延迟,这对小脑的形态和各种运动及非运动行为产生了持久影响(Shi et al., 2009)。总体而言,这些研究表明 MIA 是 ASD 发生的一个风险因素,但其与小脑之间的具体关联还需要进一步深入的探索和研究。

此外,一些保守的 ASD 易感基因同样对小鼠的小脑发育有显著影响。例如, CNTNAP2 基因在小脑浦肯野细胞中广泛表达,调节其形态,其突变可以导致小鼠小脑畸形,并表现出轻度小脑共济失调行为障碍(Fernandez et al., 2021)。另外,前列腺素 E2 是一种生物活性信号分子,通过环氧化酶-2 (COX-2) 的酶活性从磷脂膜代谢而来。同样, COX-2 点突变小鼠显示小脑神经元树突和树突棘形态的改变,伴随出现 ASD 样行为,包括社交缺陷、重复行为和焦虑行为(Kissoondoyal et al., 2021)。

5.2 小脑特异性基因敲除可导致小鼠 ASD 样表型

为了进一步验证小脑对 ASD 的影响,研究人员利用小鼠模型进行了系统分析,通过小脑特异性基因缺失或突变进行研究。目前已知,特定小脑基因的敲除确实可以导致小鼠表现出 ASD 样表型,这些基因包括 TSC、PTEN、SHANK、CHD8、AUTS2、SCN8A 等。

节性硬化症 (TSC) 是一种常染色体显性遗传疾病,可导致中枢神经系统和非神经组织的良性肿瘤。研究表明, TSC 患者可能与小脑结节相关,影响小脑发育,并增加患 ASD 的风险。TSC1 或 TSC2 基因突变会影响 mTOR 信号通路,与 ASD 相关。在小鼠模型中,小脑浦肯野细胞中 Tsc1 的杂合和纯合缺失可导致 ASD 样行为,如社交互动异常和重复行为(Tsai et al., 2012)。而雷帕霉素治疗可预防这些行为异常。这些发现揭示了 Tsc1 在小脑功能中的作用,为理解 ASD 等认知障碍提供了新的分子基础。

PTEN (抑癌磷酸酶和张力蛋白同系物) 通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号传导通路,在细胞生长、蛋白质合成和增殖中发挥重要作用。其功能通常会影​​响突触可塑性和神经元细胞结构(Tilot and Frazier et al., 2015)。在小鼠模型中, PTEN 的缺失或功能障碍与神经功能障碍及 ASD 样行为相关,包括社交能力改变、重复行为和焦虑等表型,这些与人类 ASD 相关(Clipperton-Allen & Page, 2020)。研究表明,大约 2%~5% 的 ASD 患儿存在 PTEN 基因突变,特别是在具有巨头症的 ASD 个体中,这一比例可能更高(Kaymakcalan et al., 2021),进一步证明了 PTEN 在 ASD 发病中的高危因素地位。PTEN 缺失在胚胎阶段通常是致命的。研究发现,小脑特异性 PTEN 缺失会导致运动协调障碍,这可能与小脑颗粒细胞的肥大有关。浦肯野细胞中 PTEN 的缺失 (PTEN-KO PC) 会引起类似 ASD 的特征,包括社交能力减退、重复行为和运动学习缺陷。突变的浦肯野细胞表现为细胞体肥大、树突和轴突结构异常、兴

兴奋性降低, 以及平行纤维和攀缘纤维突触的中断, 最终导致细胞迟发性死亡。这些结果揭示了 PTEN 在浦肯野细胞功能中的新作用, 并验证了 PTEN 缺失与 ASD 样病变之间的密切联系。PTEN 在小脑星形胶质细胞中的缺失导致了 Lhermitte-Duclos 病样病理和行为表型, 证明了 PTEN 在调节小脑细胞生长和迁移中的重要作用, 并与 ASD 样行为相关(Chang-Hyuk Kwon & Charles G. Eberhart, 2001)。

研究表明, 浦肯野细胞中 PTEN 的缺失 (PTEN-KO PC) 导致类似于 ASD 谱系障碍的表型特征, 包括社交能力减退、重复行为和运动学习缺陷。此外, 突变的浦肯野细胞显示出细胞体肥大、树突和轴突结构异常、兴奋性降低, 以及平行纤维和攀缘纤维突触的中断, 最终导致细胞的迟发性死亡。这些研究结果揭示了 PTEN 在浦肯野细胞功能中的新作用, 进一步验证了 PTEN 在浦肯野细胞中缺失与 ASD 样病变发生之间的密切联系(Cupolillo et al., 2016)。

SHANK 家族蛋白在小脑中表达丰富, 在神经元突触形成、神经元信号传递和小脑功能的调节中发挥重要作用(Uemura et al., 2004; Sato et al., 2012)。SHANK1、SHANK2 和 SHANK3 组成了一个支架蛋白家族, 它们是谷氨酸能突触后密度 (PSD) 的一部分, 并起到连接受体与肌动蛋白细胞骨架的作用(Sala et al., 2015)。SHANK1 和 SHANK2 在小脑的浦肯野细胞及其树突中表达丰富, 而 SHANK3 则主要在颗粒细胞中表达(Bockers et al., 2004)。有研究发现, 在小鼠的浦肯野细胞中特异性敲除 SHANK2 会导致 ASD 样行为, 包括重复行为、超声波发声受损和平衡障碍(Peter et al., 2016)。这表明 SHANK2 在小脑细胞中的缺失可能与 ASD 的发生有关。

染色质域解旋酶 DNA 结合蛋白 8 (CHD8) 的基因突变是 ASD 谱系障碍的高度风险因素。其在小鼠小脑中的敲除可能导致小脑发育不全和运动协调障碍, 进而影响社交和行为表型(Kawamura et al., 2021)。研究发现, 小鼠小脑颗粒神经元祖细胞特异性的 CHD8 敲除会导致在社交和光/暗试验中表现出异常的表型(Chen et al., 2022)。这些发现强调了 CHD8 在小脑发育中的关键作用, 并且对理解小脑在 ASD 发病机制中的具体贡献具有重要意义。

ASD 易感候选基因 2 (AUTS2) 是与 ASD 谱系障碍相关的风险基因, 主要影响大脑的发育过程。AUTS2 在小脑中也有广泛的表达(Bedogni et al., 2010), 特别是在出生后发育过程中定位于浦肯野细胞和高尔基细胞。研究显示, 条件性敲除小鼠的 AUTS2 基因会导致小脑体积减小、浦肯野细胞 (PC) 成熟延迟及突触发育异常。这些小鼠在运动学习和声音交流方面的能力也明显下降, 表现出与 ASD 相关的小脑功能障碍特征(Yamashiro et al., 2020)。因此, AUTS2 的损伤可能对小脑的功能发育起到重要影响, 进而与 ASD 的发病机制相关联。

此外，小脑浦肯野细胞中的 SCN8A 表达缺失也被发现会导致小脑的变性以及与 ASD 谱系障碍相关的行为异常。SCN8A 基因编码电压门控钠通道 8A，在染色体 12q13 位点上，共包含 26 个外显子，广泛表达于中枢神经系统 and 外周神经系统的神经元中。其基因表达变化与多种神经系统疾病的发病机制密切相关。SCN8A 基因突变常常表现为常染色体显性遗传，已知与早发性癫痫性脑病伴智力缺陷有关。研究结果显示，小脑浦肯野细胞中敲除 SCN8A 基因的小鼠表现出明显的小脑浦肯野细胞丧失和分子层变薄，导致整体小脑体积减小。此外，这些小鼠在神经行为学上也显示出社交障碍以及运动协调和运动学习能力的缺陷 (Yang et al., 2022)。因此，可以推测 SCN8A 在小脑中的表达缺失可能会导致类似于 ASD 的行为异常。

这些研究结果强调了小脑在 ASD 发病机制中的重要作用，并为理解 ASD 的神经生物学基础提供了关键见解。

6 总结与展望

小脑异常发育与 ASD 之间存在密切的关联，尽管具体的病理生理机制尚需进一步研究，但这一关联为深入理解 ASD 的发病机制提供了新的视角。本文从临床研究和啮齿类动物模型两方面获得的关键证据显示，小脑在 ASD 的病理生理中扮演着关键角色。不同遗传或环境因素的影响可能导致小脑早期损伤，进而显著改变小脑神经环路的结构和功能，从而引发运动和认知功能的障碍。小脑作为广泛连接的神经环路的一部分，与其他脑区共同调控 ASD 个体的社交和刻板行为。可见，小脑异常发育在 ASD 的发生发展中具有重要的作用（见图 1）。

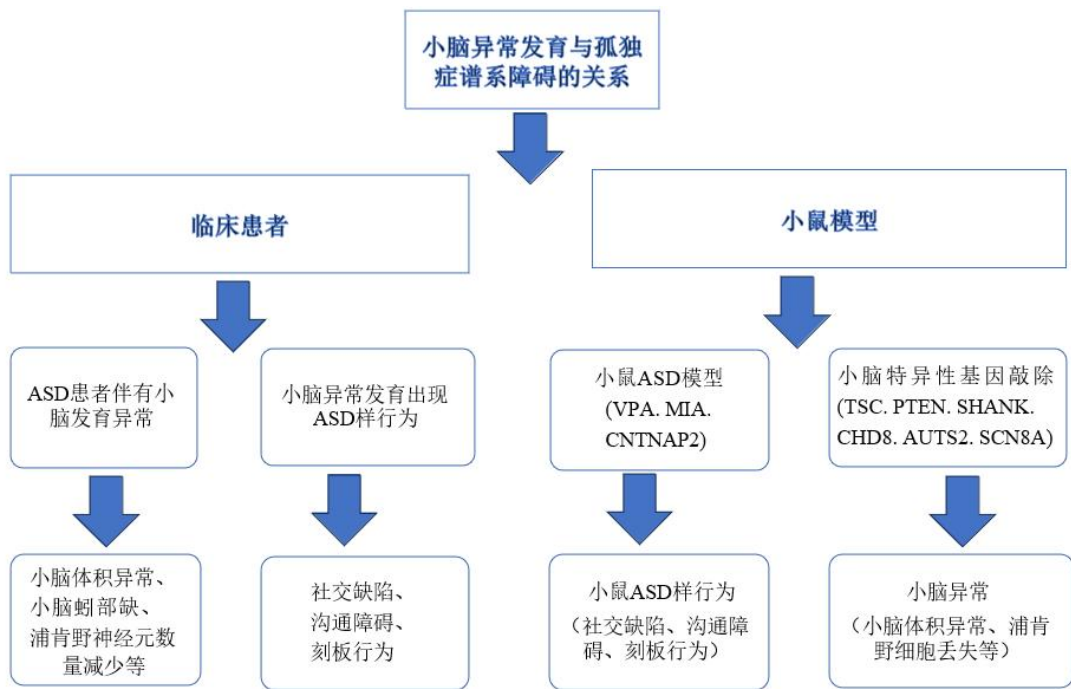


图 1 小脑异常发育与孤独症谱系障碍的关系图

目前，针对小脑作为 ASD 治疗靶点的研究和临床实验正在逐步展开。早期研究表明，改善小脑功能和结构可以显著改善 ASD 患者的社交和认知功能。神经调节和药物干预措施被认为可能通过调节小脑神经环路的活动来改善 ASD 症状。神经反馈技术，如深脑刺激和神经回路调节，已经在某些 ASD 患者中显示出一定的效果。这些技术通过电刺激或神经调节装置对小脑区域进行干预，改善神经环路的功能和整合，从而缓解 ASD 患者的核心症状。

在未来，基于小脑的个性化治疗策略将是 ASD 治疗的前沿。随着对小脑神经环路和功能的进一步理解，未来的研究将集中于开发更加个性化和精准的治疗策略。结合基因组学和脑成像技术，可以精确识别 ASD 患者中小脑特异性异常的亚型，并针对性地选择最有效的治疗手段。跨学科研究团队的合作将推动小脑与 ASD 之间关系的全面解析，神经科学、遗传学、心理学和临床医学的结合将为理解 ASD 复杂的神经发育机制提供新的视角和治疗路径。

当然，小脑作为 ASD 治疗靶点具有一定的局限性。首先，其与 ASD 相关的神经发育异常涉及多个脑区的复杂互动，仅仅依赖于小脑治疗可能无法全面解决病因和症状。其次，ASD 患者的个体差异和异质性意味着针对小脑的治疗效果会有所不同，而目前治疗策略的长期效果和安全性仍需验证。未来的研究应继续探索多因素治疗策略，包括个性化和综合考虑多脑区的干预，以提升治疗效果和生活质量。

综上所述，小脑作为 ASD 治疗的靶点具有重要的理论和临床意义。未来的研究将进一步

步探索小脑在 ASD 发病机制中的详细作用，并开发出更加精准和有效的治疗策略，为改善 ASD 患者的生活质量提供新的希望和机会。

参考文献

- 胡格格, 姜志梅, 蔡佳莹, 曹越. (2022). 性别对孤独症谱系障碍儿童临床症状的影响. *中国康复*, 37 (09), 563–567.
- 王多浩, 林兴建, 祝东林, 田敏捷, 姚群, 石静萍. (2020). 小脑与认知功能关系的研究. *临床神经病学杂志*, 33 (01), 73–76.
- 武文佼, 张鹏. (2016). 自闭症谱系障碍的生物基础. *心理科学进展*, 24 (05), 739–752.
- 张芬, 王穗苹, 杨娟华, 冯刚毅. (2015). 自闭症谱系障碍者异常的大脑功能连接. *心理科学进展*, 23 (07), 1196–1204.
- Alaerts, K., Swinnen, S. P., & Wenderoth, N. (2016). Sex differences in autism: A resting-state fmri investigation of functional brain connectivity in males and females. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 11(6), 1002–1016. <http://doi.org/10.1093/scan/nsw027>
- Böckers, T. M., Segger-Junius, M., Iglauer, P., Bockmann, J., Gundelfinger, E. D., Kreutz, M. R., ... Kreienkamp, H. J. (2004). Differential expression and dendritic transcript localization of shank family members: Identification of a dendritic targeting element in the 3' untranslated region of shank1 mrna. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 26(1), 182–190. <http://doi.org/10.1016/j.mcn.2004.01.009>
- Bolduc, M. E., du Plessis, A. J., & Limperopoulos, C. (2012). Regional cerebellar volumes predict functional outcome in children with cerebellar malformations. *Cerebellum*, 11(2), 531–542. <http://doi.org/10.1007/s12311-011-0312-z>
- Carey, M. R. (2024). The cerebellum. *Current Biology*, 34(1), R7–R11. <http://doi.org/10.1016/j.cub.2023.11.048>
- Casartelli, L., Riva, M., & Borgatti, R. (2018). Insights from perceptual, sensory, and motor functioning in autism and cerebellar primary disturbances: Are there reliable markers for these disorders?. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 95, 263–279. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.09.017>
- Catsman-Berrevoets, C. E., & Aarsen, F. K. (2010). The spectrum of neurobehavioural deficits in the posterior fossa syndrome in children after cerebellar tumour surgery. *Cortex*, 46(7), 933–946. <http://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.10.007>
- Chang-Hyuk Kwon, Zhu, X., Zhang, J., Knoop, L. L., Tharp, R., Smeyne, R. J., ... Baker, S. J. (2001). Pten regulates neuronal soma size: A mouse model of lhermitte-duclos disease. *Nature genetics*, 29(4), 404–411. <https://doi.org/10.1038/ng78>
- Chen, S., Xu, Q., & Xu, H. (2024). The prenatal use of agmatine prevents social behavior deficits in vpa-exposed mice by activating the erk/creb/bdnf signaling pathway. *Birth Defects Research*, 116(4), e2336. <http://doi.org/10.1002/bdr2.2336>
- Chen, X., Chen, T., Dong, C., Chen, H., Dong, X., Yang, L., ... Zhou, W. (2022). Deletion of cdh8 in cerebellar granule neuron progenitors leads to severe cerebellar hypoplasia, ataxia, and psychiatric behavior in mice. *Journal of Genetics and Genomics*, 49(9), 859–869. <http://doi.org/10.1016/j.jgg.2022.02.011>
- Cheroni, C., Caporale, N., & Testa, G. (2020). Autism spectrum disorder at the crossroad between genes and environment: Contributions, convergences, and interactions in asd developmental pathophysiology. *Molecular Autism*, 11(1), 69. <http://doi.org/10.1186/s13229-020-00370-1>
- Clipperton-Allen, A. E., & Page, D. T. (2020). Connecting genotype with behavioral phenotype in mouse models of autism associated with pten mutations. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 10(9)

- <http://doi.org/10.1101/cshperspect.a037010>
- Courchesne, E., Redcay, E., & Kennedy, D. P. (2004). The autistic brain: Birth through adulthood . *Current Opinion in Neurology*, 17(4), 489–496. <http://doi.org/10.1097/01.wco.0000137542.14610.b4>
- Courchesne, E., Yeung-Courchesne, R., & Jernigan, T. L. (1988). Hypoplasia of cerebellar vermal lobules VI and VII in autism. *New England Journal of Medicine*, 318(21), 1349–1354. <http://doi.org/10.1056/NEJM198805263182102>
- Cupolillo, D., Hoxha, E., & Carulli, D. (2016). Autistic-like traits and cerebellar dysfunction in purkinje cell pten knock-out mice . *Neuropsychopharmacology*, 41(6), 1457–1466. <http://doi.org/10.1038/npp.2015.339>
- Dowell, L. R., Mahone, E. M., & Mostofsky, S. H. (2009). Associations of postural knowledge and basic motor skill with dyspraxia in autism: Implication for abnormalities in distributed connectivity and motor learning . *Neuropsychology*, 23(5), 563–570. <http://doi.org/10.1037/a0015640>
- Farini, D., Marazziti, D., & Sette, C. (2021). Transcriptome programs involved in the development and structure of the cerebellum. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 78(19-20), 6431–6451. <http://doi.org/10.1007/s00018-021-03911-w>
- Fernandez, M., Sanchez-Leon, C. A., & Penagarikano, O. (2021). Altered cerebellar response to somatosensory stimuli in the cntnap2 mouse model of autism . *Eneuro*, 8(5) <http://doi.org/10.1523/ENEURO.0333-21.2021>
- Flament, D., & Hore, J. (1986). Movement and electromyographic disorders associated with cerebellar dysmetria . *Journal of Neurophysiology*, 55(6), 1221–1233. <http://doi.org/10.1152/jn.1986.55.6.1221>
- Geschwind, D. H., & Levitt, P. (2007). Autism spectrum disorders: Developmental disconnection syndromes. *Current Opinion in Neurobiology*, 17(1), 103–111. <http://doi.org/10.1016/j.conb.2007.01.009>
- Gholipour, P., Ebrahimi, Z., Mohammadkhani, R., Ghahremani, R., Salehi, I., Sarihi, A., ... Karimi, S. A. (2024). Effects of (s)-3,4-dcpg, an mglu8 receptor agonist, on hippocampal long-term potentiation at perforant pathway-dentate gyrus synapses in prenatal valproic acid-induced rat model of autism. *Scientific Reports*, 14(1), 13168. <http://doi.org/10.1038/s41598-024-63728-y>
- Gifford, J. J., Deshpande, P., & Kusnecov, A. W. (2022). The effect of valproic acid exposure throughout development on microglia number in the prefrontal cortex, hippocampus and cerebellum . *Neuroscience*, 481, 166–177. <http://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2021.11.012>
- Hampson, D. R., & Blatt, G. J. (2015). Autism spectrum disorders and neuropathology of the cerebellum. *Frontiers in Neuroscience*, 9, 420. <http://doi.org/10.3389/fnins.2015.00420>
- Hirota, T., & King, B. H. (2023). Autism spectrum disorder: A review . *Jama-Journal of the American Medical Association*, 329(2), 157–168. <http://doi.org/10.1001/jama.2022.23661>
- Hodgdon, E. A., Anderson, R., Azzawi, H. A., Wilson, T. W., Calhoun, V. D., Wang, Y. P., ... Ciesielski, K. T. R. (2024). MRI morphometry of the anterior and posterior cerebellar vermis and its relationship to sensorimotor and cognitive functions in children. *Developmental cognitive neuroscience*, 67, 101385. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2024.101385>
- Kawamura, A., Katayama, Y., & Nakayama, K. I. (2021). The autism-associated protein cdh8 is required for cerebellar development and motor function. *Cell Reports*, 35(1), 108932. <http://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.108932>
- Kaymakcalan, H., Kaya, I., Cevher, B. N., Nikerel, E., Ozbaran, B., Gorkem, A. M., ... & Ercan-Sencicek, A. G. (2021). Prevalence and clinical/molecular characteristics of pten mutations in turkish children with autism spectrum disorders and macrocephaly. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 9(8), e1739. <http://doi.org/10.1002/mgg3.1739>
- Khan, A. J., Nair, A., & Müller, R. A. (2015). Cerebro-cerebellar resting-state functional connectivity in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Biological psychiatry*, 78(9), 625–634.

- <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.03.024>
- Kissoondoyal, A., Rai-Bhogal, R., & Crawford, D. A. (2021). Abnormal dendritic morphology in the cerebellum of cyclooxygenase-2(-) knockin mice. *European Journal of Neuroscience*, 54(7), 6355–6373. <http://doi.org/10.1111/ejn.15454>
- Lai, E., Nakayama, H., Miyazaki, T., Nakazawa, T., Tabuchi, K., Hashimoto, K., ... Kano, M. (2021). An autism-associated neuroligin-3 mutation affects developmental synapse elimination in the cerebellum. *Frontiers in Neural Circuits*, 15, 676891. <http://doi.org/10.3389/fncir.2021.676891>
- Noonan, S. K., Haist, F., & Müller, R. A. (2009). Aberrant functional connectivity in autism: Evidence from low-frequency bold signal fluctuations. *Brain research*, 1262, 48–63. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.12.076>
- Peter, S., Ten, B. M., Stedehouder, J., Reinelt, C. M., Wu, B., Zhou, H., ... & De Zeeuw, C. I. (2016). Dysfunctional cerebellar purkinje cells contribute to autism-like behaviour in shank2-deficient mice. *Nature Communications*, 7, 12627. <http://doi.org/10.1038/ncomms12627>
- Pijpers, A., Apps, R., & Ruigrok, T. J. (2006). Precise spatial relationships between mossy fibers and climbing fibers in rat cerebellar cortical zones. *Journal of Neuroscience*, 26(46), 12067–12080. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2905-06.2006>
- Pinchevsky, E. F., Accogli, A., & Srour, M. (2019). Developmental outcomes in children with congenital cerebellar malformations. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 61(3), 350–358. <http://doi.org/10.1111/dmcn.14059>
- Piven, J., Saliba, K., & Arndt, S. (1997). An mri study of autism: The cerebellum revisited. *Neurology*, 49(2), 546–551. <http://doi.org/10.1212/wnl.49.2.546>
- Prati, J. M., Pontes-Silva, A., & Gianlorenco, A. (2024). The cerebellum and its connections to other brain structures involved in motor and non-motor functions: A comprehensive review. *Behavioural Brain Research*, 465, 114933. <http://doi.org/10.1016/j.bbr.2024.114933>
- Rout, U. K., & Dhossche, D. M. (2008). A pathogenetic model of autism involving purkinje cell loss through anti-gad antibodies. *Medical Hypotheses*, 71(2), 218–221. <http://doi.org/10.1016/j.mehy.2007.11.012>
- Rudolph, S., Badura, A., Lutz, S., Pathak, S. S., Thieme, A., Verpeut, J. L., ... Fioravante, D. (2023). Cognitive-affective functions of the cerebellum. *Journal of Neuroscience*, 43(45), 7554–7564. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1451-23.2023>
- Sala, C., Vicidomini, C., & Verpelli, C. (2015). Shank synaptic scaffold proteins: Keys to understanding the pathogenesis of autism and other synaptic disorders. *Journal of Neurochemistry*, 135(5), 849–858. <http://doi.org/10.1111/jnc.13232>
- Sato, D., Lionel, A. C., Leblond, C. S., Prasad, A., Pinto, D., Walker, S., O'Connor, I., ... Scherer, S. W. (2012). Shank1 deletions in males with autism spectrum disorder. *American Journal of Human Genetics*, 90(5), 879–887. <http://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.03.017>
- Schmahmann, J. D., & Sherman, J. C. (1998). The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*, 121 (Pt 4), 561–579. <http://doi.org/10.1093/brain/121.4.561>
- Shi, L., Smith, S. E., & Patterson, P. H. (2009). Activation of the maternal immune system alters cerebellar development in the offspring. *Brain Behavior and Immunity*, 23(1), 116–123. <http://doi.org/10.1016/j.bbi.2008.07.012>
- Sokolov, A. A., Erb, M., & Pavlova, M. A. (2014). Structural loop between the cerebellum and the superior temporal sulcus: Evidence from diffusion tensor imaging. *Cerebral Cortex*, 24(3), 626–632. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhs346>
- Stoodley, C. J., D'Mello, A. M., Ellegood, J., Jakkamsetti, V., Liu, P., Nebel, M. B., ... Tsai, P. T. (2017). Altered

- cerebellar connectivity in autism and cerebellar-mediated rescue of autism-related behaviors in mice. *Nature Neuroscience*, 20(12), 1744–1751. <http://doi.org/10.1038/s41593-017-0004-1>
- Strick, P. L., Dum, R. P., & Fiez, J. A. (2009). Cerebellum and nonmotor function. *Annual Review of Neuroscience*, 32, 413–434. <http://doi.org/10.1146/annurev.neuro.31.060407.125606>
- Sudarov, A., & Joyner, A. L. (2007). Cerebellum morphogenesis: the foliation pattern is orchestrated by multi-cellular anchoring centers. *Neural Development*, 2, 26. <http://doi.org/10.1186/1749-8104-2-26>
- Tartaglione, A. M., Villani, A., Ajmone-Cat, M. A., Minghetti, L., Ricceri, L., Pazienza, V., ... Calamandrei, G. (2022). Maternal immune activation induces autism-like changes in behavior, neuroinflammatory profile and gut microbiota in mouse offspring of both sexes. *Translational Psychiatry*, 12(1), 384. <http://doi.org/10.1038/s41398-022-02149-9>
- Thomas, S., Barnett, L. M., & Rinehart, N. (2022). How do physical activity and sedentary behaviour affect motor competence in children with autism spectrum disorder compared to typically developing children: A pilot study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 52(8), 3443–3455. <http://doi.org/10.1007/s10803-021-05205-3>
- Tilot, A. K., Frazier, T. N., & Eng, C. (2015). Balancing proliferation and connectivity in pten-associated autism spectrum disorder. *Neurotherapeutics*, 12(3), 609–619. <http://doi.org/10.1007/s13311-015-0356-8>
- Tsai, P. T., Hull, C., Chu, Y., Greene-Colozzi, E., Sadowski, A. R., Leech, J. M., ... Sahin, M. (2012). Autistic-like behaviour and cerebellar dysfunction in purkinje cell Tsc1 mutant mice. *Nature*, 488(7413), 647–651. <http://doi.org/10.1038/nature11310>
- Uemura, T., Mori, H., & Mishina, M. (2004). Direct interaction of glurdelta2 with shank scaffold proteins in cerebellar purkinje cells. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 26(2), 330–341. <http://doi.org/10.1016/j.mcn.2004.02.007>
- van der Heijden, M. E., Gill, J. S., & Sillitoe, R. V. (2021). Abnormal cerebellar development in autism spectrum disorders. *Developmental neuroscience*, 43(3-4), 181–190. <https://doi.org/10.1159/000515189>
- Wang, R., Tan, J., Guo, J., Zheng, Y., Han, Q., So, K. F., ... Zhang, L. (2018). Aberrant development and synaptic transmission of cerebellar cortex in a vpa induced mouse autism model. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 12, 500. <http://doi.org/10.3389/fncel.2018.00500>
- Wefers, A. K., Lindner, S., & Schuller, U. (2017). Overexpression of lin28b in neural stem cells is insufficient for brain tumor formation, but induces pathological lobulation of the developing cerebellum. *Cerebellum*, 16(1), 122–131. <http://doi.org/10.1007/s12311-016-0774-0>
- Yamashiro, K., Hori, K., Lai, E., Aoki, R., Shimaoka, K., Arimura, N., ... Hoshino, M. (2020). Aust2 governs cerebellar development, purkinje cell maturation, motor function and social communication. *Science*, 23(12), 101820. <http://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101820>
- Yang, H., Huh, S. O., & Hong, J. S. (2015). Enhancement of short-term memory by methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine in the btbr t+tf/j mouse model of autism spectrum disorder. *Endocrinology and Metabolism*, 30(1), 98–104. <http://doi.org/10.3803/EnM.2015.30.1.98>
- Yang, X., Yin, H., Wang, X., Sun, Y., Bian, X., Zhang, G., ... Liu, Q. (2022). Social deficits and cerebellar degeneration in purkinje cell scn8a knockout mice. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 15, 822129. <http://doi.org/10.3389/fnmol.2022.822129>
- Zhang, X., Suo, X., Yang, X., Lai, H., Pan, N., He, M., ... Gong, Q. (2022). Structural and functional deficits and couplings in the cortico-striato-thalamo-cerebellar circuitry in social anxiety disorder. *Translational Psychiatry*, 12(1), 26. <http://doi.org/10.1038/s41398-022-01791-7>

The relationship between abnormal cerebellar development and Autism Spectrum Disorder

Tu Haixia¹², Weng Xuchu³, Xu Bo^{12*}

(¹*School of Physical Education and Health Care, East China Normal University, Shanghai 200241, China*) (²*Key Laboratory of Adolescent Health Assessment and Exercise Intervention of Ministry of Education, East China Normal University, Shanghai 200241, China*) (³*Institute of Brain Research and Rehabilitation, South China Normal University, Guangzhou 510898, China*)

Abstract: Despite occupying only 10% of the total volume of the human brain, the cerebellum contains over half of its neurons. Traditionally viewed as primarily responsible for coordinating motor movements, increasing evidence in recent years suggests that the cerebellum is closely associated with higher cognitive functions such as learning, attention, memory, and language, participating in the regulation of various non-motor functions. Concurrently, abnormal cerebellar development has been closely linked to several neurodevelopmental disorders, including Autism Spectrum Disorder (ASD), characterized by social impairments, repetitive behaviors, and language deficits, often accompanied by sensory abnormalities. Clinical studies have found structural and functional alterations in the cerebellum of individuals with autism. Interestingly, similar cerebellar phenotypes have been observed in animal models of autism spectrum disorders. Importantly, specific knockout of autism susceptibility genes in cerebellar neurons can induce typical autism-like behaviors in model animals, suggesting that abnormal cerebellar development is a key pathological mechanism underlying autism spectrum disorders. The relationship between the cerebellum and ASD will be briefly summarized from both clinical and basic research perspectives, providing new insights for the diagnosis and treatment of ASD.

Keywords: Autism spectrum disorder, cerebellum, structural and functional, model animals